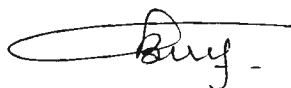


01220-1
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи

Нго Бакопки Бернадетт

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ТЕРПЕНОВ И ТЕРПЕНОИДОВ
РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА ASTERACEAE – ПУТЬ К СОЗДАНИЮ НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Казань - 2001

Работа выполнена на кафедре общей и органической химии Казанского государственного медицинского университета

Научные руководители

- доктор химический наук,
профессор В.В.Племенков
- кандидат химических наук
Р.В.Палей

Официальные оппоненты

- доктор химический наук,
Е.И.Климовицкий
- кандидат химический наук,
А.И.Мовчан

Ведущее учреждение

- Институт органической и
Физической химии
им. А.Е.Арбузова КНЦ РАН
(г.Казань)

Защита состоится 28 июня 2001 г. в 10 ч. на заседании диссертационного Совета по химическим наукам Казанского государственного университета по адресу: ул. Кремлевская 18, КГУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке КГУ.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская 18, КГУ, Научная часть.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА
КФУ

Автореферат разослан «08» июня 2001 г.



0000977598

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
кандидат химических наук

А.Г.Зазыбин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Химическая модификация природных соединений, в частности терпенов и терпеноидов лекарственных и полезных растений относится к интенсивно развивающейся области органической химии. Синтез различных производных на их базе, а также изучение строения, стереохимии, протекания реакций, разработка эффективных методов синтеза целевых соединений, а также изучение их потенциальных биологически активных свойств, представляют одну из важных задач современной органической химии. Интересными объектами в этом отношении являются как сами растения семейства Астровых (Asteraceae), так и терпены и терпеноиды входящие в их состав и отвечающие за проявляемые ими лечебные эффекты.

По литературным данным, природные терпеноиды являются носителями противовоспалительной, жаропонижающей и антиаллергической активности. Эти соединения обнаружены в эфирных маслах некоторых растений семейства Asteraceae, таких как Полыни, Ромашки и Тысячелистники. Высокое содержание перспективных терпеноидов отмечено в эфирном масле тысячелистника обыкновенного, произрастающего в Волжско-Камском регионе, что позволяет получать их в количествах, достаточных для последующих химических исследований.

Хотя терпеноиды, в частности хамазулен (1,4-диметил-7-этил-азулен), и обладают значительной фармакологической активностью, исследованиями некоторых авторов показаны: большая противовоспалительная активность их предшественников, имеющего схожий углеродный скелет; высокая противоязвенная активность ациламино- и сульфонатных производных гвайазулена (гомолога хамазулена); значительная пестицидная активность серопроизводных карена; канцеростатическая активность серосодержащих производных ментанового ряда.

Это навело на мысль о необходимости химической модификации хамазулена и других, в частности (-)-карвона и левоглюкозенона, соединений целью получения новых потенциальных биологически активных и лекарственных субстанций

Таким образом, можно утверждать, что выделение и поиск новых структур растительного происхождения, синтез и модификация природных матриц с использованием как традиционных, так и биомиметических, моделирующих химизм и биохимизм в живой клетке,

методов синтеза с целью создания новых потенциально биологически активных и экологически здоровых субстанций являются одним из значимых и интересных разделов химии природных терпеноидов.

Цель исследования.

1. Химическая модификация природного хамазулена реакциями последнего с дисульфенилхлоридами, меркаптанами и альдегидами в кислой среде, с целью получения серосодержащих производных азуленового ряда;

2. Исследовать региоселективное присоединение к сопряженной системе (-)-карвона тиолов в условиях основного катализа;

3. Изучить поведение левоглюкозенона в реакциях присоединения различных меркаптанов без какого-либо катализа;

4. Исследовать окислительно-восстановительные свойства сульфидов хамазулена в реакциях одноэлектронного окисления и восстановления.

Научная новизна.

Впервые получены дисульфиды, метансульфиды и азуленового ряда на основе природной матрицы – хамазулене. Отработаны методики получения данных групп производных хамазулена дающие высокие выходы продуктов.

Разработан региоселективный метод получения сульфидов (-)-карвона реакциями присоединения алифатических, ароматических, гетероциклических и полифункциональных тиолов по его эндоциклической сопряженной системе. В ряде случаев удалось выделить стереоизомеры в индивидуальном виде.

Реакциями левоглюкозенона с различными меркаптанами в условиях отсутствия какого-либо катализа получены с высокими выходами исключительно сульфиды с (R)-конфигурацией при атоме C4.

Исследованиями реакций одноэлектронного окисления-восстановления сульфидов хамазулена выявлены низкие значения их потенциалов окисления, что позволило рассматривать их как антиоксиданты нового типа.

Практическая значимость. Синтезированы новые соединения – серосодержащие производные терпенов и терпеноидов и потенциальными биологически активными свойствами. Сульфиды хамазулена могут рассматриваться как антиоксиданты, редокс-деактиваторы нового типа. Полученные соединения могут быть использованы также в качестве синтонов в синтезе других новых БАС.

Апробация работы. Основные результаты работы обсуждались и

докладывались на Международной конференции «Фармация в XXI веке. Инновации и традиции» (г. С.-Петербург, 7-8 апреля 1999 г.), XX Научно-Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы (г. Казань, 18-23 октября 1999 г.), Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ» (г. Сыктывкар, 25-30 сентября 2000 г.), Научно-практической конференции молодых учёных, аспирантов и студентов НОЦ КГУ «Материалы и технологии XXI века» (г. Казань, 20-21 октября 2000 г.)

Публикации. По материалам работы опубликованы 2 статьи и тезисы 4 докладов.

Структура работы. Диссертация изложена на 130 страницах, включает 26 рисунков и 10 таблиц. Диссертация состоит из введения, трех глав, четырех выводов и списка литературных ссылок из 144 наименований. В первой главе рассмотрен литературный материал по общим принципам биосинтеза терпенов и терпеноидов, обобщен материал по химии азуленовых систем. Вторая глава посвящена химической модификации хамазулена (1,4-диметил-7-этил-азулена), выделенного из растительных объектов сем. Asteraceae, (-)-карвона, доступного коммерческим путем, и левоглюкозенона. Рассмотрены также реакции одноэлектронного окисления восстановления полученных сульфидов хамазулена. В третьей главе представлена экспериментальная часть. Строение выделенных и синтезированных соединений доказывалось с применением методов масс-спектрометрии, спектроскопии ЯМР ^1H , ИК, элементного и рентгеноструктурного анализа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтетические возможности хамазулена в реакциях замещения с серосодержащими реагентами

1,4-диметил-7-этил-азулен содержится в незначительных количествах в растительном сырье тысячелистника обыкновенного, откуда его и получали, отгоняя эфирное масло с водяным паром и очищая от других компонентов.

Недавние исследования показали возможность повышения выхода хамазулена путем предварительной ферментации растительного сырья ферментной системой пекарских дрожжей. Ферменты пекарских дрожжей восстанавливают кето-лактоны гваянового ряда до гидроксилсодержащих гваянолидов, способных далее превращаться

в хамазулен (21). Для этого растительное сырьё экспонируют с пекарскими дрожжами в среде 10% водного раствора сахарозы при 30°C в течение 24 часов. Далее производится отгонка эфирного масла с водяным паром обычным способом. Последующая хроматография эфирного масла на колонке с окисью алюминия активности II по Брокману при элюировании гексаном в значении R_f около 0.3 дает целевое соединение высокой степени чистоты. Структура выделенного хамазулена подтверждена данными спектра ЯМР ^1H и УФ ($\lambda = 604\text{nm}$).

Высокая активность и селективность хамазуленовой системы в реакциях электрофильного замещения позволяет произвести превращение с получением новых сульфидов и дисульфидов. Особенно интересно получение дисульфидных производных, поскольку органические дисульфиды являются мягкими окислителями дигидрирующего типа, дисульфидные фрагменты присутствуют во многих природных соединениях с цитотоксической, антибиотической, фунгицидной активностью.

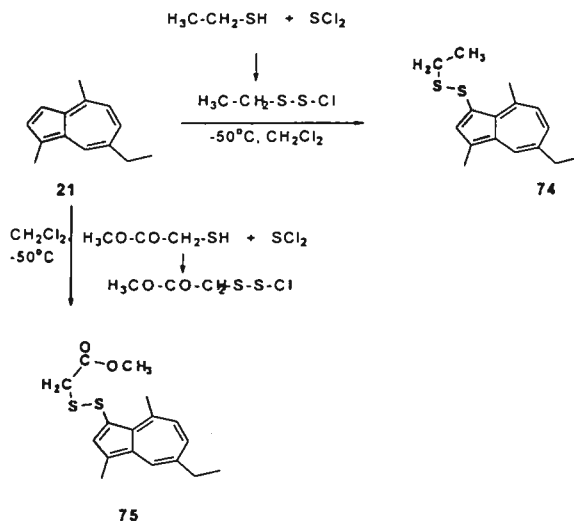
Дисульфиды были синтезированы реакцией электрофильного замещения и использованием как алифатического, так и функционального дисульфенилхлоридов. Вследствие высокой электронодонорности азуленов ($\text{ПИ}_1 = 7.42$ эВ) и электрофильности сульфенилхлоридов подобные реакции протекают очень активно. Во избежание осмоления, реакции проводят при пониженных температурах и малых концентрациях субстрата и реагента. Важно также точное соблюдение эквимольности соотношения реагентов, так как даже незначительный избыток сульфенилхлорида ведет к снижению выхода продуктов. Дисульфенилхлориды были получены непосредственно перед проведением реакции электрофильного замещения хамазулена, реакцией меркаптана с хлоридом серы(II) (схема 1).

Положение дисульфидной группировки в азуленовом бицикле соединений (74) и (75) было установлено при анализе их спектров ЯМР ^1H в области резонанса ароматических протонов. В спектре исходного хамазулена (21) имеются: дублетный сигнал протона H^8 ($J^4 = 1.8$ Гц), АВ-система сигналов протонов H^5 и H^6 ($J^3 = 11.0$ Гц) с дополнительным расщеплением сигнала H^6 дальним взаимодействием с протоном H^8 ($J^4 = 1.8$ Гц), АВ-система сигналов протонов H^2 и H^3 ($J^3 = 3.1$ Гц). В случае сравнения спектров ЯМР ^1H хамазулена и полученных дисульфидов наблюдалось исчезновение сигнала протона H^3 , сопровождающееся вырождением дублетного сигнала протона H^2 в синглет.

Такой характер протекания реакции электрофильного замещения

в азуленовых системах находиться в полном соответствии с распределением электронной плотности в этих небензоидных ароматических углеводородах.

Схема 1



В азулене максимальные значения коэффициентов ЛКАО-НСМО приходятся на 1 и 3 положения. В хамазулене положение 1 занято метильным радикалом, что ведет к селективной атаке положения 3 с образованием продуктов исключительно 3-RS-типа.

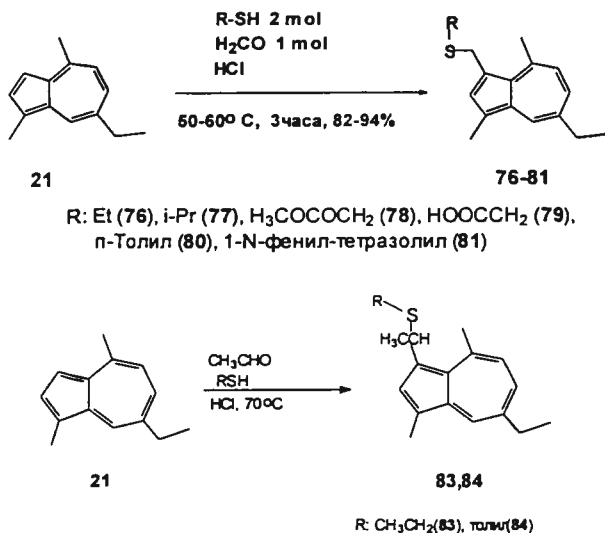
В масс-спектрах продуктов (74) и (75) наблюдается пик молекулярного иона с m/z равным 276 для (74) и 320 для (75) соответственно. Характер фрагментации подтверждает наличие хамазуленового фрагмента с двумя атомами серы.

Следующим этапом химической модификации было получение сульфидов, в которых серосодержащий фрагмент соединяется с азуленовым бициклом через метиленовый «мостик». Такой выбор направления модификации неслучаен. В молекулах многих современных противовоспалительных препаратов (вольтарен, ортофен, ибупрофен и др.), алкалоидов (папаверин) и антибиотиков (пенициллины), содержится фрагмент бензильного типа, где ароматическая система соединена с заместителем именно через метиленовый фрагмент. С этой целью нами были исследованы реакции хамазулена с различными карбонильными соединениями в присутствии

меркаптанов (схема 2).

Реакции проводили с использованием водного раствора формальдегида – формалина – в неполярных растворителях или же в среде меркаптана в случае этантиола и изопропантиола. Для успешного проведения реакции необходимо использовать незначительный нагрев порядка 50°C и избыток меркаптана, чтобы избежать конкурентной реакции образования бис-хамазуленил-метана. Либо с использованием ацетальдегида и меркаптанов.

Схема 2



Структура продуктов реакции (76-81) подтверждена данными спектров ЯМР H^1 , масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа кристаллов п-толилиттио-3-(1,4-диметил-7-этилазуленил)-метана (80).

В ЯМР H^1 спектрах всех продуктов наблюдаются сигналы протонов азуленовой системы в области ароматических протонов (7.0 – 8.5), причем, как и следовало ожидать, изменился характер их расщепления. Сигнал протона H^2 в спектре исходного хамазулена представляет собой дублет вследствие взаимодействия с протоном H^3 . В продуктах реакции (76-81) его сигнал перерождается в синглет, а сигнал от протона H^3 вовсе исчезает.

Сигналы протонов метиленовой группы вследствие влияния π -системы азуленового бицикла и атома серы значительно сдвинуты в область слабого поля и наблюдаются в виде синглета в интервале от 4.0 м.д. до 6.0 м.д. в зависимости от типа тиоэфирной группировки.

В масс-спектрах продуктов (76 – 81) наблюдаются пики молекулярных ионов с m/z равными 258, 272, 302, 288, 320, 374 соответственно. Во всех масс-спектрах наблюдается пик с m/z равными 197, что доказывает наличие хамазуленилметанового фрагмента. Характер фрагментации всех продуктов хорошо согласуется с данными других методов установления структуры.

Молекулярная структура соединения (80) была доказана также методом рентгеноструктурного анализа его кристаллов. Кристаллы имеют две независимые молекулы в ассиметричных ячейках с различным расположением молекуле В – этил ориентирован транс). Обе молекулы имеют почти перпендикулярное расположение метиленхамазуленильного и толилсульфидного фрагментов (рис.1), присоединенных к азуленовому бициклу (в молекуле А - этил является цис-ориентированным к S-толил-фрагменту, в молекуле В - этил является транс-ориентированным к S-толил-фрагменту).

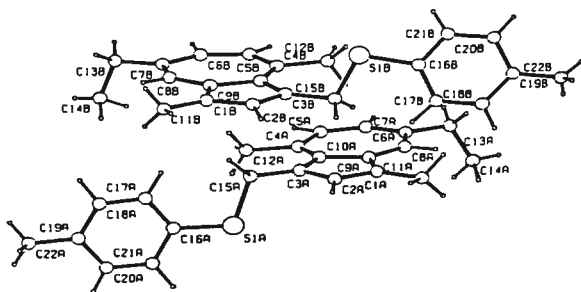


Рис.1. Две независимые молекулы А и В п-толилтио-(1,4-диметил-7-этилазуленил-3)-метана (80).

Структуры продуктов (83), (84) удалось доказать лишь данными масс-спектрометрии. В масс-спектрах продуктов (83), (84) наблюдаются пики молекулярных ионов с m/z равными 272 и 334 соответственно. Характер фрагментации молекул схож с таковым для продуктов тиометилирования с использованием формальдегида и позволяет утверждать наличие в молекулах азуленового бицикла, тиоэфирных группировок. Пик с максимальной интенсивностью и m/z равным 211 соответствует метил-(1,4-диметил-7-этил-азуленил-3)-метановому карбкатиону, стабильность которого хорошо согласуется с характером распределения электронной плотности в азуленовом бицикле.

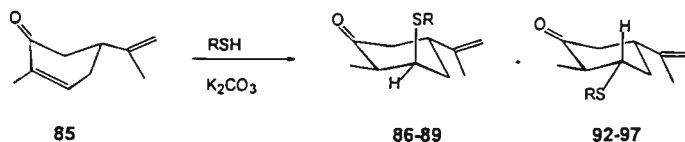
2. Присоединение различных функциональных тиолов к α,β -ненасыщенной кето-системе природных терпеноидов на примере (-)-карвона

Монотерпены и терпеноиды ментанового ряда, в частности карвон, являются удобными синтонами в синтезах природных и синтетических биологически активных субстанций. Доступность исходного реактива, обнаружение канцеростатической активности у сульфидов лимонена, разнообразие медико-биологической активности других полифункциональных терпеноидов, а также недостаточность данных по синтезу различных функциональных серосодержащих производных карвона в литературе, побудили нас исследовать присоединение тиолов к оному с целью получения новых полифункциональных серосодержащих терпеноидов.

Хотя присоединение тиолов по двойным связям терпенов являлось предметом многих исследований, то по (-)-карвону доступные литературные источники ограничены лишь описанием синтеза дикарвон сульфида, этилтиокарвона и фенилтиокарвона в условиях катализа ацетатом натрия и триметиламином.

Нами было изучено взаимодействие (-)-карвона с изопропил, гексадецил, фурфурил меркаптанами, 2-меркаптоэтанолом, N-ацетил цистеином и 1,2-этандитиолом в условиях катализа карбонатом калия, а также с меркаптоуксусной кислотой (схема 3).

Реакции (-)-карвона с указанными выше реагентами в условиях катализа K_2CO_3 при комнатной температуре в каждом случае привели к образованию продуктов присоединения только по эндоциклической $C=C$ связи. Из четырех возможных стереоизомеров наблюдали образование в ощутимых количествах лишь двух стереоизомеров.



R= i-Pr (**86,92**), C₁₆H₃₃ (**87,93**), CH₂CH₂OH(**88,94**), -CH₂(**89,95**),

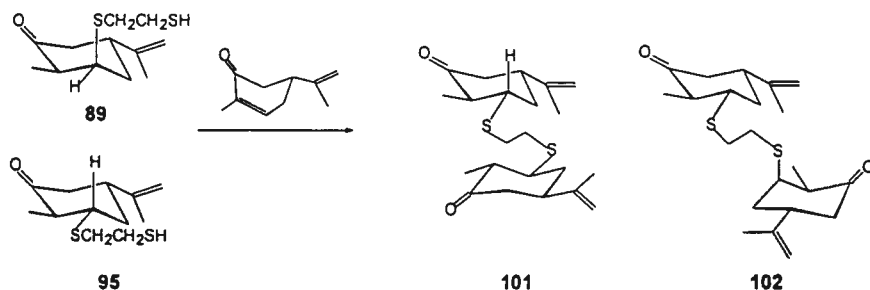
CH₂CH₂SH(**90,96**), CH₂CH(NHCOCH₃)COOH (**91,97**)

Данные ЯМР ¹H, ИК спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии соединений (**86-100**), выделенных с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в виде индивидуальных веществ, показали, что полученные аддукты представляют собой пары стереоизомеров с различной конфигурацией при атоме С³. Соотношение стереоизомеров различно и зависит от присоединяемого меркаптана (см. таблицу). Стереоизомеры (*S*)-2-метил-(*S*)-5-изопропенил-(*R*)-3-тиогексадецил-циклогексанон (**87**) и (*S*)-2-метил-(*S*)-5-изопропенил-(*S*)-3-тиогексадецилциклогексанон (**93**) удалось выделить в индивидуальном виде.

В спектре ЯМР ¹H соединения (**87**) сигнал метинового протона при атоме С³ представлен в области 3.4 м.д. с КССВ 3.2 (*ae*) и 4.8 (*ee*) Гц, что свидетельствует об аксиальной ориентации сульфидной группировки. Сигнал аналогичного протона в соединении (**93**) (рис.15), наблюдается при 2.52 м.д. с КССВ 3.5 (*ae*) и 12.0 (*aa*), что характерно для циклогексанов с экваториально расположенной сульфидной функцией. Сигнал метинового протона при атоме С³ стереоизомеров с (*S*)-конфигурацией значительно сдвинут в сильное поле по сравнению с таковым в стереоизомерах с (*R*)-конфигурацией, при этом Δδ = 0.8-1.2 м.д. Последний факт позволяет легко определить соотношение стереоизомеров, используя лишь данные спектров ЯМР ¹H. Интересно отметить изменение положения сигнала метинового протона при атоме С⁵ при сопоставлении (*S*)- и (*R*)-изомеров. В спектрах (*R*)-изомеров его сигнал сдвигается в область слабого поля по сравнению с таковым в исходном (-)-карвоне вследствие дезэкранирующего влияния близкорасположенного атома серы. В спектрах (*S*)-изомеров, в которых

Реакция (-)-карвона и 1,2-этандитиолом с эквимольным соотношением реагентов в условиях катализа карбонатом калия при комнатной температуре привела к образованию неразделимой смеси моноаддуктов с почти равным соотношением. Последующее присоединение эквимольного количества (-)-карвона к полученному терпентиолу привело к двум стереоизомерам (101) и (102), которые удалось разделить с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (схема 5).

Схема 5



В спектре ЯМР ^1H соединения (101), являющимся (*S*)-изомером по C^3 и $\text{C}^{3'}$ ассиметрическим центрам и имеющим плоскость симметрии, наблюдается наложение сигналов протонов двух карбоновых фрагментов друг на друга с их полным совпадением и отличается от спектра моноаддукта (96) лишь видом и уменьшенным вдвое количеством сигналов от метиленовых протонов при атомах серы. Стереоизомер (102) является (*S*)-изомером по одному центру и (*R*)-изомером по другому. Его спектр ЯМР ^1H представляет собой набор равных, согласно интегральной кривой, сигналов протонов как моноаддукта (90), так и моноаддукта (96), с уменьшенным вдвое количеством сигналов метиленовых протонов при атомах серы. В масс-спектрах соединений (101) и (102) наблюдается пик с m/z 394, что соответствует молекулярному иону. Характер фрагментации также подтверждает наличие в молекулах двух карвон-сульфидных группировок.

3. Тиофункционализация α,β -ненасыщенной кето-системы левоглюкозенона

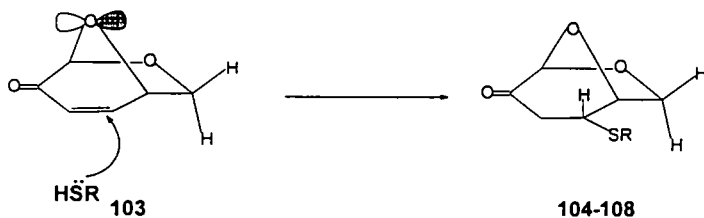
Левоглюкозенон – 1,6-ангидро-3,4-дидезокси- β -D-глицеро-гекс-3-енопираноз-2-улоза – хорошо известный продукт пиролиза целлюлозы. Кроме того, левоглюкозенон оказался интересным синтоном на пути к различным типам биологически активных соединений, таких как (+)-грандизол, 1-амино-сахара, C-дисахариды, D-аллозан. Также как и у (-)-карвона в структуре левоглюкозенона содержится α,β -ненасыщенной кето-группа, но в составе напряженной бициклической системы. Учитывая биосинтетическую связь терпенов и терпеноидов с производными сахаров, нами были исследованы синтетические возможности левоглюкозенона в реакциях с различными тиолами, для чего мы осуществили присоединение меркаптанов по сопряженной системе левоглюкозенона.

В соответствии со строением молекулы левоглюкозенона атака реагента может осуществляться как со стороны «кислородного мостика» – *exo-face*-атака, так и с противоположной стороны - *endo-face* атака. По литературным данным направление атаки зависит от типа атакующей частицы и условий проведения реакций. Так, в случае использования тио-, нитро-, карбонил-содержащих моно-сахаров, реакции протекали с образованием исключительно продуктов с *exo-face*-атаки. При проведении реакции присоединения по Михаэлю с использованием в качестве реагентов диэтил-малоната, этил-цианоацетата, 2-нитропропана и 2-метилциклогексанона были получены 4-замещенные производные левоглюкозенона с D-эритро-конфигурацией. Лучшие выходы целевых продуктов наблюдались при использовании бис(2,4-пентандионата)-никеля в качестве катализатора.

В нашем случае присоединение различных тиолов без катализа в коротком временном интервале давало исключительно продукты *endo-face* атаки (схема 6).

Реакции протекали достаточно гладко, с высокой регеоселективностью, и не требовали катализа, либо нагрева. Все продукты (104-108) получены с большими выходами. Структура полученных соединений доказана данными спектров ЯМР ^1H , ИК, РСА.

В спектрах ЯМР ^1H продукта присоединения этантиола (104) наблюдаются сигналы протона H^1 и H^5 в виде синглетов в слабых полях при 5.1 м.д. и 4.7 м.д. соответственно. Сигналы протонов H^{6a} и H^{6e} представлены мультиплетами при 3.96 м.д. Сигналы протонов H^{3a} , H^{3e}



R: Et(104), Tol(105), C_8H_{17} (106)

CH_2COOH (107), $MeOOCCH_2$ (108)

расположены в области 3.0 м.д. и 2.43 м.д., причем сигнал протона H^{3e} представляет собой дублет с $J^{3a,3e}=15$ Гц, а сигнал H^{3a} – дублет дублетов с $J^{3a,3e}=15$ Гц и дополнительным расщеплением на протоне H^4 с $J^{3a,4}=5$ Гц. Такое значение константы говорит о (*R*)-конфигурации при C^4 атоме бициклической системы левоглюкозенона. Интересно отметить взаимное расщепление сигналов протонов метиленовой группы тиоэфирной группировки и протона H^5 третьего порядка. Данный факт говорит о существенном сближении названных протонов, что возможно также лишь для изомера с (*R*)-конфигурацией.

Структура продукта присоединения *p*-тиокрезола была также подтверждена данными РСА (рис.2).

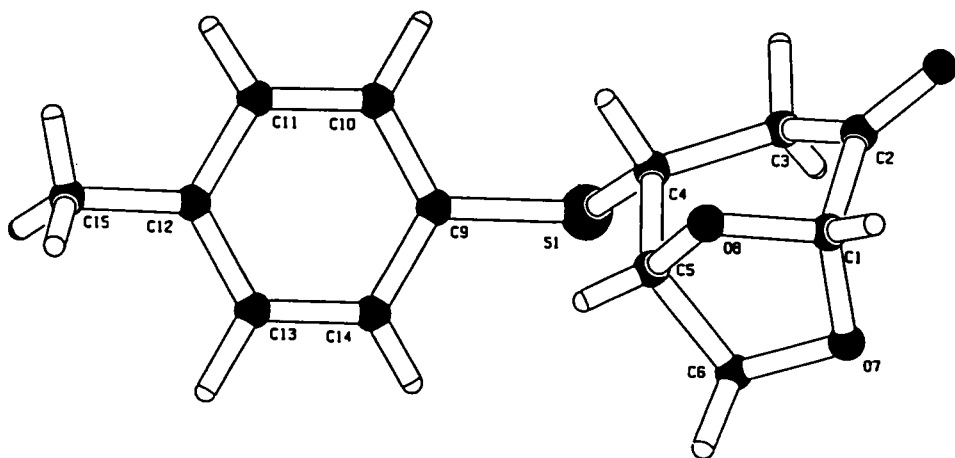
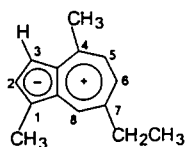
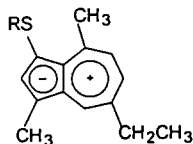


Рис.2. Молекулярная структура соединения (105) по данным РСА.

4. Окислительно-восстановительные свойства синтезированных сульфидов гваянового ряда



21



109-114

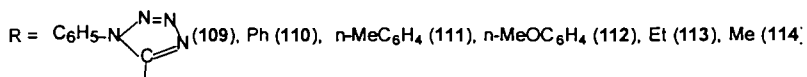
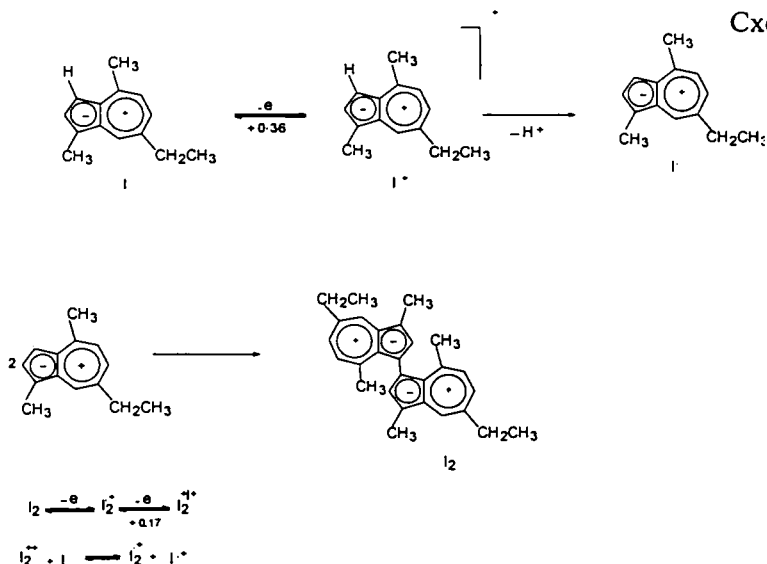


Рис.3. Структуры сульфидов хамазулена, полученных для электрохимического окисления-восстановления.

Электрохимическое окисление хамазулена (21) и его сульфидов (109-114)

На циклических вольтамперограммах 1,4-диметил-7-этилазулена (21), снятых на платиновом электроде в ацетонитриле (0.1м. Et₄NClO₄), наблюдается один необратимый пик окисления ($E_p + 0.36$ В). Ток пика соответствует переносу двух электронов в расчете на молекулу. На обратной ветви кривых циклических вольтамперограмм регистрируется два пика восстановления при потенциале $E^{1,red} + 0.17$ и $E^{2,red} + 0.04$ В. При электролизе при потенциале +0.5 В методом электролиза в сочетании со спектроскопией ЭПР регистрируется стабильная парамагнитная частица с $\Delta H \sim 1.2$ мТ. Совокупность результатов позволяет интерпретировать парамагнитный продукт реакции как димерный катион-радикал $I_2^{\cdot+}$ и суммарный процесс окисления хамазулена описать схемой 7.

Перенос первого электрона приводит к образованию катион-радикала ($I^{\cdot+}$), который быстро с отщеплением протона, превращается в радикал (I). Димеризация последнего ведет к димеру 1,4-диметил-7-этилазулена (I_2), который легче исходного 1,4-диметил-7-этилазулена последовательно отдает два электрона с образованием в конечном счете дикатиона (I_2^{++}). Димерный дикатион в гомогенных условиях окисляет 1,4-диметил-7-этилазулен (21), сам при этом восстанавливается в регистрируемый методом ЭПР димерный катион-радикал. Эта схема



позволяет объяснить двухэлектронный уровень необратимого пика окисления, наличие димерного катион-радикал и отсутствие последующих пиков окисления, поскольку дикатион окисляется трудно.

Электрохимическое окисление сульфидов 1,4-диметил-7-этилазулен (109-114) в ацетонитриле на фоне 0.1 М. Et_4NClO_4 в отличие от 1,4-диметил-7-этилазулена протекает многоступенчато. На первой стадии в области низких потенциалов (0.24-0.52 В) происходит обратимый перенос одного электрона с образованием катион-радикалов, устойчивых во временной шкале вольтамперометрических измерений (секунды). При скоростях развертки потенциала 20-200 мВ/с на кривых циклических вольтамперограмм регистрируются симметричные анодно-катодные пики, свидетельствующие о высокой стабильности продуктов одноэлектронного окисления соединений (109-114). Дальнейшее окисление катион-радикалов при потенциалах последующих волн протекает необратимо. Катион-радикал соединений (109-114) были зарегистрированы методом ЭПР при электролизе при контролируемом потенциале по первой волне.

Спектры катион-радикалов соединений (109,111,112) обладают десятикомпонентной структурой с биномиальным соотношением интенсивностей линий. Спектр катион-радикал соединения (112)

состоит из двенадцати компонент. По аналогии с литературными данными, для подобных катион-радикалов можно определить спектр соединения (Π^+) возникающий из взаимодействия с протонами метильной группы в положении 3 ($a_H \sim 0.88\text{ мТ}$), протоном в положении 7 ($a_H \sim 0.39\text{ мТ}$), метиленовыми протонами в положении 5 ($a_H \sim 0.36\text{ мТ}$) и примерно равных констант сверхтонкого взаимодействия с протонами в положениях 2 и 6 ($a_H \sim 0.08\text{ мТ}$). Расщепления от протонами в положении 3 чувствительны к электронодонорным свойствам заместителей, характеризуемым потенциалами окисления соединений, и уменьшаются с уменьшением потенциала окисления.

Для соединения (114) включаются дополнительные взаимодействия с метиленовыми протонами у атома сера. По порядку величины они такие же, как взаимодействие с протонами в положениях 5 и 7. Участие орбиталей серы в распределении спиновой плотности отражается также в заметном отклонении g -фактора [для соединения (V^+) равного 2.0042] от величины, характерной для катион-радикалов ароматических соединений.

Сопоставление потенциалов окисления 1,4-диметил-7-этилазулена (21) и его сульфидов (109-114) показывает, что введение группы RS в положение 3 молекулы 1,4-диметил-7-этилазулена (21) приводит в зависимости от природы R к облегчению или к затруднению процесса окисления. Электронодонорные свойства групп RS снижаются в следующем ряду: $R: \text{Me} > \text{Et} > n\text{-MeOC}_6\text{H}_4 > n\text{-MeC}_6\text{H}_4 > \text{Ph} > \text{N-l-фенил-тетразолил}$.

Обращает на себя внимание то, что алкилсульфиды (113,114) окисляются легче соответствующих арильных производных, в то время как диалкилсульфиды окисляются труднее диарилсульфидов. По всей видимости. Это связано с тем, что в отличие от R_2S , где сера выступает в качестве реакционного центра, группа RS в диметилэтилазуленах на первых двух стадиях окисления выступает лишь в качестве заместителя и в ацетонитриле претерпевает превращения лишь при потенциалах последующих волн. После длительного электроокисления (≥ 30 мин) сульфидов азуленового ряда (109-114) при потенциалах первого пика и при последующем снижении потенциала методом ЭПР регистрируется спектр димерного катион-радикала. По видимому, из катион-радикалов происходит медленное элиминирование группы RS^+ с образованием радикала (I), который далее претерпевает превращения, что и при окислении хамазулена (21).

Электрохимическое восстановление

1,4-диметил-7-этилазулен (21) и его сульфиды (109-114) в ДМФА на фоне 0,1 М.Вц₄NI восстанавливаются аналогично азулену. На полярограммах наблюдаются две волны восстановления. На первой стадии происходит обратимый перенос одного электрона с образованием достаточно устойчивых анион-радикалов, зарегистрированных методом ЭПР при электролизе при потенциалах первой волны непосредственно в резонаторе спектрометра ЭПР.

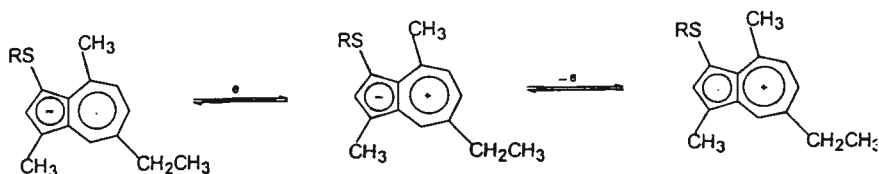
Спектр анион-радикала хамазулена характеризуется сложной мультиплетной структурной. По аналогии с анион-радикалом азулена [89,92] мультиплеты можно отнести к расщеплениям от протонов при атоме C⁶ ($a_H \sim 1.11\text{МТ}$), в положении 4 ($a_H \sim 0.61\text{МТ}$), от трех протонов метильной группы в положении 8 ($a_H \sim 0.55\text{МТ}$) и от протонов в положении 2 ($a_H \sim 0.27\text{МТ}$). Величина g-фактора характерна для ароматических анион-радикалов ($g\ 2.0026$). Спектры для замещенных 3-RS-1,4-диметил-7-этилазуленов (109,111,112,113), близки, причем пропорционально росту электроакцепторных свойств заместителей, характеризуемых потенциалом восстановления, слабо уменьшается протяженность спектра, отражая уменьшение спиновой плотности на тропилиевом кольце. Влияние варьируемых заместителей мало, так как заместитель расположен в узле верхней занятой молекулярной орбитали.

При потенциалах второй волны анион-радикалы необратимо принимают один электрон в случае соединений (21,111-114) и четыре электрона в случае сульфида (109). В отличие от процесса окисления влияние заместителей при восстановлении выражено слабее. Например, для соединений (111) и (112) потенциалы восстановления практически совпадают, в то время как потенциалы окисления различаются на 40 мВ. Но в целом влияние заместителей R на потенциалы восстановления и окисления симбатное: заместители, уменьшающие потенциал восстановления, т.е. смещают потенциалы восстановления и окисления в одном направлении.

Различная чувствительность к влиянию заместителей, потенциалов окисления и восстановления, а также спектров ЭПР катион- и анион-радикалов, вероятно, обусловлена тем, что при электрохимическом окислении в качестве реакционного центра выступает цикlopентадиенильный фрагмент. Неспаренный электрон в основном делокализуется по этому фрагменту, и сульфидная группа участвует в делокализации зарядовой и спиновой плотности, что и

отражается в достаточно сильном влиянии на E_p^{ox} . При восстановлении электрон переносится уже на тропилиевый фрагмент и сульфидная группа практически не участвует в делокализации спиновой плотности. Если представить исходную молекулу в виде биполярной структуры, то процессы окисления и восстановления условно можно описать следующей схемой:

Схема 8



Отметим ряд обстоятельств, которые позволяют рассматривать сульфиды 1,4-диметил-7-этилазулена в качестве перспективных ингибиторов радикальных процессов в биологических системах. В живых организмах под действием различных факторов образуются высокоактивные свободные радикалы, которые в результате цепной реакции могут привести к патологическим изменениям или к гибели организма. Результаты электрохимического восстановления и окисления производных хамазулена показывают, что эти соединения эффективно дезактивируют многие радикалы по механизму электронного переноса. Достаточно низкие потенциалы восстановления свидетельствуют о том, что эти соединения являются эффективными перехватчиками сольватированных электронов, не образуя при этом активных радикальных частиц, что говорит о возможности их использования в качестве радиопротекторов. Особенно перспективным представляется их использование в качестве антиоксидантов.

Основные результаты и выводы

1. Показано, что выделенный из природных источников 1,4-диметил-7-этилазулен (хамазулен) является прекрасным синтоном на пути синтеза различных серосодержащих производных азуленового ряда. Реакциями электрофильного замещения хамазулена с дисульфенилхлоридами, а также с формальдегидом и тиолами, впервые получены дисульфиды и метиленсульфиды хамазулена.
2. Реакциями (-)-R-карбона с алифатическими, ароматическими, гетероциклическими и функциональными тиолами в условиях катализа карбонатом калия с высокими выходами получены соответствующие производные. Присоединение тиолов при этом проходило по эндоциклической двойной связи (-)-карбона с предпочтительным образованием изомеров с (S)-конфигурацией при атоме C3, в случае с изопропилмеркаптаном, 2-меркаптоэтанолом, фурфурилмеркаптаном, N-ацетилцистеином, и (R)-конфигурацией в случае с гексадецилмеркаптаном и 1,2-этандитиолом.
3. Изучены реакции присоединения различных тиолов к сопряженной системе левоглюкозенона в отсутствии какого-либо катализа. Показано, что присоединение различных тиолов ведет исключительно к продуктам с (R)-конфигурацией.
4. 1,4-диметил-7-этилазулен (хамазулен) и его сульфиды имеют сопоставимые потенциалы окисления с известными природными и синтетическими антиоксидантами, что позволяет рассматривать их как биоантиоксиданты нового типа с очень низкой токсичностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах

1. Племенков В.В., Янилкин В.В., Палей Р.В., Нго Бакопки Б., Морозов В.Н., Максимюк Н.Н. Природные азулены (хамазулен) – источники биоантиоксидантов нового типа //Тез. док. междунаро. конф. «Фармация в XXI веке. Инновации и традиции». Ст.-Петербург. 7-8 апреля 1999 г. - С. 32.

2. Палей Р.В., Нго Бакопки Б., Племенков В.В. Методы сульфидирования азуленовых систем на примере природного хамазулена // Тез. док. XX Всероссийской конф. По химии и технологии органических соединений серы. Казань. 18-23 октября 1999 г. - С. 130.
3. Нго Бакопки Б., Палей Р.В., Племенков В.В. Присоединение тиолов к природным непредельным кетонам (карвон, левоглюкозинон, сантонин, метандростенолон) // Тез. док. конф. «Материалы и технологии XXI века». Казань. 20-21 октября 2000 г. - С.15.
4. Нго Бакопки Б., Палей Р.В., Племенков В.В. Синтез серосодержащих полифункциональных производных терпеноидов на основе (-)-карвона // ЖОХ. 2001. В печати.
5. Палей Р.В., Нго Бакопки Б., Племенков В.В. Синтез и свойства серосодержащих производных гвайянолидов // Тез. док. конф. «Химия и технология растительных веществ». Сыктывкар. 25-30 сентября 2000 г. - С. 116.
6. Племенков В.В., Янилкин В.В., Палей Р.В., Нго бакопки Б., Морозов В.Н., Максимюк Н.Н. Реакции одноэлектронного окисления и восстановления сульфидов азуленового ряда //ЖОХ. - 2001. - Т. 71. - Вып. 3. - С.494 –500.

Л.Р.Т.№0238/1998 Подписано в печать 29.05.04 Бумага офсетная 60×84/16
Ризография Объем 1,1 усл.печ.л. Тираж/оо Заказ № /7

420012 г.Казань Бутлерова, 49 типография КГМУ